



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND

⑫ **Gebrauchsmuster**
⑩ **DE 296 23 125 U 1**

⑤ Int. Cl.⁶:
A 23 C 9/142
A 23 C 9/152
A 23 L 2/52
A 61 K 35/20
A 61 K 7/00
A 23 L 1/29
A 21 D 2/34
// A 23 C 3/00, 3/08



②1 Aktenzeichen: 296 23 125.8
⑥7 Anmeldetag: 17. 5. 96
aus Patentanmeldung: 196 19 990.5
④7 Eintragungstag: 6. 11. 97
④3 Bekanntmachung
im Patentblatt: 18. 12. 97

DE 296 23 125 U 1

⑦3 Inhaber:
Adler, Charlotte, 94501 Aidenbach, DE; Achenbach,
Michael, 94501 Aidenbach, DE

⑦4 Vertreter:
Manitz, Finsterwald & Partner, 80538 München

⑤4 Kolostralmilchprodukte

≡ AU 30 241/97

DE 296 23 125 U 1

180997

Charlotte Adler

296 23 125.8

Michael Achenbach

A 3829 - Cs/ho

Kolostralmilchprodukte

Die vorliegende Erfindung betrifft Kolostralmilchprodukte.

15 Es ist seit längerem bekannt, daß das Kolostrum - also die Vormilch
- aller Säugetiere, einschließlich des Menschen, wertvolle Bestandteile
enthält, die die Neugeborenen vor Infektionen schützen und weitere
günstige Wirkungen aufweisen.

20 So beschreibt beispielsweise die EP-A-0 173 999 ein Verfahren zur
Herstellung von Immunglobulinen aus Rinder- oder Humankolostralmilch,
wobei eine Immunglobulinfraktion aus Rinder- oder Humankolostralmilch
gewonnen wird, die sowohl in der Humanmedizin als auch in der
Veterinärmedizin zur Behandlung oder Prophylaxe von bakteriellen und
viralen Darminfektionen geeignet ist.

25 So hat sich beispielsweise herausgestellt, daß die Ko-
lostralimmunglobuline gegen die Bakterien: Escherichia coli,
Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella, Staphylokokken, Enterokokken und
Streptokokken sowie gegen die Viren: Varicellavirus, Cytomegalievirus,
30 Rubellavirus, Herpesvirus und Rotavirus wirksam waren.

Hergestellt wurde eine derartige Kolostralglobulinfraktion durch
Aufarbeiten von Kolostralmilch unter Ausfällen der Kaseine bei einem
pH-Wert von 4,0 bis 5,5 und anschließendem Abfiltrieren des
35 Kaseinkuchens durch Tangentialfiltration und nachfolgender
Ultrafiltration mit einer Trenngrenze von 5 000 bis 80 000 Dalton.

Da der Keimgehalt in der rohen Kolostralmilch bei 10^6 bis 10^8 Keimen pro Milliliter liegen kann, beschäftigt sich die EP-A-O 471 890 mit einem Verfahren zur Gewinnung einer sterilfiltrierten, kaseinhaltigen Kolostralmilch, bei welchem das Rohkolostrum soweit angesäuert wird, daß das zunächst ausfallende Kasein wieder in Lösung geht und die erhaltene Lösung anschließend sterilfiltriert wird.

Dabei geht die Lehre der EP-A-O 471 890 davon aus, daß das Kasein selbst günstige therapeutisch anwendbare Eigenschaften hat, die besonders die Wirkung der Immunglobuline bei gastrointestinalen Störungen unterstützen. Gemäß diesem Stand der Technik werden beispielsweise aus dem Kasein opiatartige Wirkstoffe freigesetzt, die zur Hemmung der Darmbewegung und Förderung der Elektrolyt- und Wasserresorption führen. Daher ist es nach der Lehre der EP-A-O 471 890 wünschenswert, die Kolostralmilch möglichst wenig in ihrer Proteinzusammensetzung zu verändern, da sie geradezu optimal für die Prophylaxe und Therapie von gastrointestinalen Infektionen und Störungen zusammengesetzt ist.

Darüber hinaus beschreibt die WO 95/10192 ein Nährgetränk, auf Kolostrumbasis, welches die körperliche Leistungsfähigkeit und Erholung verbessert.

Ein derartiges Getränk wird hergestellt durch Entfetten des Kolostrums und anschließender Fällung und Abfiltrieren des Kaseins und Sterilfiltrieren der erhaltenen Kolostrummolke.

Ein derartiges Kolostralmilchprodukt hat jedoch den Nachteil, daß aufgrund der Kaseinpräzipitation viele günstige Bestandteile des Kolostrums wie etwa der Gehalt an Wachstumsfaktoren, beispielsweise IGF-1, IGF-2 oder TGF- β vermindert ist und daher die Ausbeute eines derartigen Kolostralmilchproduktes bezogen auf das Rohkolostrum nur dürftig ausfällt, ja bisweilen bestimmte Wachstumsfaktoren wie IGF-2 und TGF- β überhaupt nicht mehr nachgewiesen werden können.

Ausgehend von diesem Stand der Technik war es daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein weitgehend entkaseiniertes Kolostralmilchprodukt zu schaffen, welches insbesondere die im Kolostrum enthaltenen Wachstumsfaktoren möglichst quantitativ enthält.

Die Lösung dieser Aufgabe ist in den Schutzansprüchen angegeben.

15 Dadurch, daß das Kasein derart angesäuert wird, daß es in Lösung bleibt und anschließend eine Ultrafiltration mit einer Ausschußmolekularmasse von ca. 10^6 Dalton durchgeführt wird, wird
20 einerseits das Rohkolostrum von Kasein befreit. Dies ist insbesondere für Allergiker und für Neurodermitiker erwünscht, da Kasein für diesen Personenkreis unerwünschte Nebenwirkungen haben kann. Andererseits erreicht man überraschenderweise durch die Ultrafiltration einen Gehalt von bis zu ca. 95% bezogen auf den Gehalt des Rohkolostrums an Wachstumsfaktoren, insbesondere an IGF-1.

Es ist insbesondere überraschend, daß Kasein bei einer Molekularmasse von ca. $150 \cdot 10^6$ Dalton und mit seiner riesigen Oberfläche im Wege einer Ultrafiltration abgetrennt werden kann, wobei die erwünschten niedermolekularen Bestandteile des Kolostrums, wie z.B. Wachstumsfaktoren und Peptide, nahezu quantitativ in das Filtrat übertreten - also ohne an die riesige Proteinoberfläche des Kaseins gebunden zu werden.

Ein erfindungsgemäßes Kolostralmilchprodukt ist für viele Anwendungen im therapeutischen und Lebensmittelergänzungsbereich nützlich. So hat sich beispielsweise bei der Untersuchung von Hochleistungssportlern ergeben, daß die Kreatinkinase im Serum, ein Indikator für die körperliche Belastung, signifikant niedriger ist, wenn die Probanden das erfindungsgemäße Kolostralmilchprodukt in fester oder flüssiger Form eingenommen hatten, sowohl regelmäßig über einen längeren Zeitraum oder unmittelbar vor starker körperlicher Beanspruchung.

18.09.97

Zu diesem Mechanismus ist zu sagen - ohne hierauf beschränkt zu
5 sein, - daß die Kreatinkinase immer dann von Muskelzellen freigesetzt
wird, wenn Muskelzellen in irgendeiner Form geschädigt sind. Eine
derartige Schädigung tritt beispielsweise nach extremen körperlichen
Belastungen auf, oder auch bei pathologischen Erscheinungsbildern wie
beispielsweise Herzinfarkt oder Muskelerkrankungen. Mittlerweile ist in
10 mehreren Studien gezeigt worden, darunter eine Doppelblindstudie wäh-
rend der Olympischen Winterspiele in Lillehammer mit dem finnischen
Skiteam, daß Kolostrummilchprodukte die Konzentration der freien
Kreatinkinase im Serum um 30 bis 40 Prozent erniedrigen, wodurch die
Leistungsfähigkeit signifikant länger erhalten bleibt und sich die
15 Regenerationszeit, also das Refraktärstadium der Muskulatur, merklich
verkürzt.

Desweiteren ist aus in vitro-Studien bekannt, daß das Kolostrum die
Lebensfähigkeiten und das Wachstum verschiedener Zelltypen in der
20 Zellkultur unterstützt, da es im wesentlichen vier Hauptfraktionen
aufweist, nämlich:

eine Wachstumsfaktorfraktion, eine Immunglobulinfraktion, eine
Enzymproteinfraktion sowie eine Vitamin- und Peptidfraktion.
25

Es ist ferner aus Untersuchungen des Kolostrums bekannt, daß
diese wesentlichen Bestandteile des Kolostrums im wesentlichen bei der
Geburt des Kalbes ihren Höhepunkt erreichen und bereits 6-12 Stunden
nach der Geburt bereits schon über die Hälfte ihres Gehaltes an
wesentlichen Bestandteilen verloren hat und danach über die nächsten
30 Tage stetig abfällt, wobei nach 3-4 Tagen nur noch Spuren vorhanden
sind.

Es hat sich ferner herausgestellt, daß Kolostrumprodukte ohne
35 weiteres bei sportlichen Veranstaltungen den Athleten gegeben werden
können, da sie keinerlei Dopingsubstanzen enthalten:

18.09.97

Darüber hinaus hat sich herausgestellt, daß das erfindungsgemäße Kolostralmilchprodukt als Arzneimittel, Nahrungsergänzungsmittel oder Kosmetikum sowie als Zusatz für Arzneimittel, Nahrungsergänzungsmittel, Getränke oder Kosmetika eingesetzt werden kann.

Neben der Anwendung im Sport- und Extremsportbereich haben sich überragende therapeutische Erfolge bei der Behandlung der Neurodermitis ergeben. Hierzu wurde das erfindungsgemäße Kolostralmilchprodukt bevorzugt in Liposomen eingeschlossen und zu einer Cremegrundlage gemischt und auf die befallenen Hautpartien der an Neurodermitis leidenden Patienten aufgebracht.

Zusätzlich wurde das erfindungsgemäße Kolostralmilchprodukt in Form eines Getränkes verabreicht.

Das Patientenkollektiv umfaßte 20 an Neurodermitis leidende Personen im Erwachsenenalter, die an neurodermitischen Erscheinungen, insbesondere auch in den Ellenbogen, litten. Die Patienten nahmen keinerlei Medikamente ein, sondern behandelten die befallenen Hautareale mit einer Creme, welche das erfindungsgemäße Kolostralmilchprodukt enthielt. Die Konzentration des Kolostralmilchproduktes in der Creme betrug ca. 10 Gew.-%. Als Cremegrundlage diente z.B. Soja-Öl, Tegomuls, Vitamin E + A, Cholesterol, HSA, Contrex, Carotin DF + HF, Orangenblüten-Öl, Melissen-Öl, Mandarinen-Öl, Neroli-Öl, Aqua dest.. Alternativ kann die Neurodermitis auch mit einer Liposomencreme behandelt werden, deren Liposomen das erfindungsgemäße Kolostralmilchprodukt enthielten. Die Konzentration der Liposomen in der Cremegrundlage (z.B. Soja-Öl, Tegomuls, Vitamin E + A, Cholesterol, HSA, Contrex, Carotin DF + HF, Orangenblüten-Öl, Melissen-Öl, Mandarinen-Öl, Neroli-Öl, Aqua dest.) betrug ca. 0,1 ml/g oder 10% Liposomen.

Die Behandlung wurde 14 Tage lang durchgeführt und dann vom behandelnden Arzt begutachtet. Hierbei stellte sich heraus, daß 18 von

18.09.97

20 Patienten einen nahezu 90-prozentigen Rückgang der neurodermitischen Hauterscheinungen aufwiesen. Sowohl die Liposomencreme als auch das oral verabreichte Kolostralmilchprodukt-Getränk wurden dann für 14 Tage abgesetzt und die neurodermitischen Exantheme erneut ärztlich begutachtet. Es stellte sich dann heraus, daß sämtliche Patienten mit überwiegendem Zurückgehen der Hautsymptome nach der ersten Kolostralmilchprodukt-Behandlungsperiode jetzt wieder an deutlichem neurodermitischen Ekzem litten.

Hierauf wurde erneut eine Behandlungsperiode von 14 Tagen angesetzt, während dieser die befallenen Hautpartien erneut mit der Creme oder Liposomencreme, die das erfindungsgemäße Kolostralmilchprodukt in Liposomen eingeschlossen enthält, behandelt wurde und unterstützend 10 ml pro Tag eines Kolostralmilchprodukt-Getränkes verabreicht und die Hauterscheinungen erneut ärztlich begutachtet wurden.

Hierbei stellte sich heraus, daß 17 von 20 Probanden, die an der Studie teilnahmen, wieder einen deutlichen Rückgang des neurodermitischen Ekzems aufwiesen.

Aus dieser Cross-over-Studie ist klar erkennbar, daß die Besserung der neurodermitischen Hauterscheinung auf das applizierte, erfindungsgemäße Kolostralmilchprodukt zurückzuführen ist.

Erste Studien über einen längeren Zeitraum von ca. 6 Monaten zeigen auch, daß das erfindungsgemäße Kolostralmilchprodukt, vorzugsweise in Form eines Dermatikums, insbesondere einer Creme, Lotion oder Salbe als Langzeittherapeutikum für die Hauterscheinungen der Neurodermitis geeignet ist.

Es wurde darüber hinaus eine Kontrollstudie mit Placebo-Liposomencreme durchgeführt, wobei die Cremegrundlage dieselbe war wie in der Versuchsgruppe, wobei die Liposomen jedoch lediglich physiologische Kochsalzlösung enthielten. Als Zusatzgetränkgabe wurde

18.09.97

entkaseinierte Milch statt der erfindungsgemäßen Kolostralmolke verabreicht.

5 Innerhalb der Kontrollgruppe von 15 Probanden mit neurodermischen Hauterscheinungen zeigten lediglich zwei signifikante Besserungen der Hauterscheinungen nach einem 14-tägigen Behandlungsintervall.

10 Durch dieses placebokontrollierte Experiment ist die Wirksamkeit des erfindungsgemäßen Kolostralmilchproduktes weiter gesichert.

15 Neben der bereits erwähnten ausdauersteigernden Wirkung und der günstigen Wirkung auf die Erholungsphase der Muskulatur und der oben nachgewiesenen Wirkung bei Neurodermitis, läßt sich das erfindungsgemäße Kolostralmilchprodukt auch noch einsetzen als Bestandteil von Babynahrung, diätetischer Nahrung, klinischer Nahrung, insbesondere Sondennahrung, sowie bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Allergien, insbesondere Heuschnupfen, Pollenallergien, Herzinfarkten und muskulären Erkrankungen während der
20 Rehabilitation. Diese Wirkungen zeigen sich insbesondere an der Senkung der Kreatinkinase, was eine Indikation für eine Erholungsphase der Muskulatur ist. Es hat sich ferner herausgestellt, daß die erfindungsgemäßen Kolostralmilchprodukte sich zur Unterstützung von Leber- und Knochenerkrankungstherapien eignen.

25

Ferner hat das erfindungsgemäße Kolostralmilchprodukt auch günstige Wirkung zur Prophylaxe und Unterstützung viraler, bakterieller und mykotischer Infektionen sowie generell zur Unterstützung und Stärkung des Immunsystems, was sich durch den erhöhten Gehalt an
30 Immunglobulinen, insbesondere IgG, IgA IgE und IgM erklärt. Weiterhin spielt auch das TGF- β eine nicht unwichtige Rolle im Immunsystem, da TGF- β auf die β -Lymphozyten wirkt und einen Switch von IgE zu IgA bewirkt und eine Wirkung auf die Immunstimulanz hat.

35

Darüber hinaus hat sich herausgestellt, daß das erfindungsgemäße Kolostralmilchprodukt auch günstige Auswirkungen auf die Wundheilung

18.09.97

hat, insbesondere bei postoperativer Nachsorge oder auch kleineren Verletzungen, bei oraler und zusätzlich lokaler topischer Anwendung.

Die Unteransprüche stellen bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung dar.

Weitere Vorteile und Merkmale ergeben sich anhand der Beschreibung von Ausführungsbeispielen.

10

Beispiel 1

20 Liter entfettete Rinderkolostralmilch, die in den ersten 24 Stunden nach der Geburt des Kalbes gewonnen wurden, wurden bei + 4°C durch Zugabe von 60 mMol EDTA und anschließend von 365 ml HCl auf pH 2,54 gebracht. Diese pH-abgesenkte Rinderkolostralmilch wurde im Anschluß bei einer Ausschlußmolekularmasse von 1 000 000 Da ultrafiltriert, wobei die Temperatur konstant bei + 4°C bis + 8°C gehalten wurde. Es wurde dabei ein Filtermodul der Firma Millipore 1000 KD aus Zelluloseacetat wegen seiner geringen Proteinbindung verwendet. Es wurden dabei 10 L Permeat gewonnen. Die Ausbeute betrug bei dieser Vorgehensweise 50%. Nach der Ultrafiltration wurde das klare Permeat mit 250 ml NaOH auf pH 6,2 angehoben. Die dabei entstandene leichte Trübung wurde durch Zentrifugation beseitigt. Das nun klare Permeat wurde mit 10 L Aqua dest. verdünnt und einer weiteren Ultrafiltration mit einer Ausschlußmolekularmasse von 1000 Da unterzogen, um das bei der pH-Absenkung und anschließenden pH-Anhebung entstandene Salz zu entfernen. Dies hat auch eine gleichzeitige Entzuckerung zur Folge. Wiederum wurde das Rinderkolostralmilchprodukt konstant bei einer Temperatur von + 4°C bis + 8°C gehalten und solange ultrafiltriert, bis die Ausgangsmenge von 10 Liter Retentat erreicht wurde. Dieses Retentat wurde nach herkömmlicher Methode bei 0,22 µm sterilfiltriert. Es mußten keine Vorfilter verwendet werden. Das Produkt war leicht sterilfiltrierbar. Im Anschluß wurde eine Analyse erstellt.

35

18.09.97

Das nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltene Kolostralmilchprodukt hatte die folgende analytisch erfaßte Zusammensetzung gemäß Tab. 1.

5 Besonders auffallend ist der hohe Anteil an Immunglobulinen und Wachstumsfaktoren, insbesondere IGF-1.

10 Ein derartiges Kolostralmilchprodukt kann direkt als Getränk verwendet werden oder kann zu unterschiedlichen Nahrungsmitteln zugesetzt werden, so beispielsweise auch zu Backwaren, insbesondere zu energiehaltigen Riegeln, bevorzugt zu sogenannten Powerbars. Der Zusatz zu Backwaren oder Riegeln erfolgt bevorzugt nach einer Sprühtrocknung oder einer Gefriertrocknung.

15

Tabelle 1

Energiegehalt	80,0	kJ/100g
pH	6,16	
Osmolarität	264,0	mOsm/kg
Gesamtprotein	0,3	g/l
Trockensubstanz	5,24	g/l
Asche	0,68	mg/100 ml
Laktose	0,2	mg/100 ml
Glukose	10,0	mg/100 ml
Gesamtkohlenhydrate	20,0	g/l
Fett	<0,03	mg/100 ml

VITAMINE

Vitamin A	<150,0	µg/100 ml
Thiamin (Vit. B1)	63,5	µg/100 ml
Riboflavin (Vit. B2)	620,0	µg/100 ml
Pyridoxin (Vit. B6)	3500,0	µg/100 ml
Cobalamin (Vit. B12)	0,034	µg/100 ml
Folsäure	2,65	µg/100 ml
Vitamin C	270,0	µg/100 ml

18.09.97

Cholecalciferol (Vit.D3)	0,28	µg/100 ml
Tocopherol (Vit. E)	30,0	µg/100 ml
Vitamin K	0,054	µg/100 ml
Ubichinon (Vit.Q 10)	5,4	µg/100 ml

IONEN

Natrium (Na)	943,7	mg/l
Kalium (K)	1883,5	mg/l
Kalzium (Ca)	490,52	mg/l
Magnesium (Mg)	147,98	mg/l
Eisen (Fe)	0,02	mg/l
Kupfer (Cu)	0,004	mg/l
Zink (Zn)	0,30	mg/l
Chrom (Cr)	0,0014	mg/l
Phosphor (P)	498,0	mg/l
Selen (Se)	0,018	mg/l

18.09.97

ORGANISCHE MOLEKÜLE

Kreatinin 17,2 mg/l

FREIE AMINOSÄUREN

Alanin	6,60 mg/l
Arginin	0,0056 mg/l
Tryptophan	2,66 mg/l
Cystin	<0,27 mg/l
Methionin	1,03 mg/l
Phosphoserin	1,05 mg/l
Taurin	<0,363 mg/l
Phosphoethanolamin	7,31 mg/l
Asparaginsäure	4,85 mg/l
Threonin	0,00014 mg/l
Serin	4,85 mg/l
Glutaminsäure	9,44 mg/l
Glutamin	7,99 mg/l
Prolin	7,37 mg/l
Glycin	4,85 mg/l
Alanin	6,6 mg/l
Citrullin	1,05 mg/l
Valin	11,13 mg/l
Isoleucin	4,85 mg/l
Leucin	9,44 mg/l
Tyrosin	3,26 mg/l
Phenylalanin	4,95 mg/l
β -Alanin	<0,27 mg/l
β -Aminoisobuttersäure	1,03 mg/l
Ornithin	0,53 mg/l
Lysin	7,99 mg/l

18.09.97

IMMUNGLOBULINE

IgG	98,0	mg/100 ml
IgA	3,0	mg/100 ml
IgM	2,0	mg/100 ml
IgE	0,026	µg/100 ml

NATÜRLICHE WACHSTUMS- FAKTOREN

IGF-1 (Somatomedin C)	380,0	ng/ml
IGF-2	242,0	ng/ml
TGF-β	35,0	ng/ml

Beispiel 2

5

10

15

20

Es wurde bei der pH-Absenkung, Ultrafiltration, pH-Anhebung und Zentrifugation wie in Beispiel 1 verfahren. Danach wurden, um die Ausbeute zu vergrößern 10 L Aqua dest. hinzugefügt, die vorher ebenfalls auf pH 2,54 gebracht wurden. Die Ultrafiltration wurde fortgesetzt und es wurden nochmals 10 L Permeat gewonnen. Dieses Permeat wurde zusammen mit dem Permeat der 1. Ultrafiltration, und zusätzlich 10 Litern Aqua dest. mit einer Ausschlußmolekularmasse von 500 Da ultrafiltriert, wobei eine Ultrafiltrationsmembran der Firma Amicon verwendet wurde. Auch hier wurde die Temperatur konstant auf + 4°C bis + 8°C gehalten. Es wurde so lange ultrafiltriert, bis 15 L Retentat übrig blieben. Dadurch konnte die Ausbeute auf 75% erhöht werden. Dieses Retentat wurde nach herkömmlicher Methode bei 0,22 µm sterilfiltriert. Es mußten keine Vorfilter verwendet werden. Das Produkt war leicht sterilfiltrierbar. Im Anschluß wurde eine Analyse erstellt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt.

Vergleichsbeispiel 1

18.09.97

20 L entfettete Kolostralmilch wurden leicht erwärmt (ca. 38°C) und mit 240 ml HCl auf pH 4,5 abgesenkt. Dabei verklumpte das Kasein und war mit einem Sieb und einer anschließenden Zentrifugation leicht zu entfernen. Eine Trübung der Molke war dabei nicht zu verhindern.

- 5 Anschließend wurde die Molke mit einer Ausschlußmolekularmasse von 1 000 000 Da ultrafiltriert, wobei ein Modul der Firma Millipore verwendet wurde. Es wurden 7 L Permeat gewonnen, die mit 80 ml NaOH auf pH 6,2 gebracht wurden. Es entstand wieder eine leichte Trübung, die mit einer Zentrifugation entfernt werden konnte. Das
- 10 Permeat wurde nach herkömmlicher Methode bei 0,22 µm sterilfiltriert. Es mußten keine Vorfilter verwendet werden. Das Produkt war leicht sterilfiltrierbar. Im Anschluß wurde eine Analyse erstellt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt.

15

Vergleichsbeispiel 2

20 L entfettete Kolostralmilch wurden leicht erwärmt (ca. 38°C) und mit 240 ml HCl auf pH 4,5 abgesenkt. Dabei verklumpte das Kasein und war mit einem Sieb und einer anschließenden Zentrifugation leicht zu entfernen. Anschließend wurde der pH mit 100 ml NaOH wieder auf pH 6,2 gebracht und mit einer Ausschlußmolekularmasse von 1 000 000 Da ultrafiltriert, wobei ein Modul der Firma Millipore verwendet wurde. Es wurde 7 L Permeat gewonnen. Diese wurden im Anschluß nach herkömmlicher Methode bei 0,22 µm sterilfiltriert. Es mußten keine

25 Vorfilter verwendet werden. Das Produkt war leicht sterilfiltrierbar. Im Anschluß wurde eine Analyse erstellt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt.

18.09.97

Vergleichsbeispiel 3

20 L entfettete Kolostralmilch wurden bei + 4°C bis + 8°C mit 240 ml HCl auf pH 4,5 abgesenkt. Hierbei wurde festgestellt, daß das Kasein nur unzureichend verklumpte. Es konnte keine richtige Molke gewonnen werden. Das geronnene Kasein wurde abzentrifugiert und die restliche Milch wurde mit einer Ausschlußmolekularmasse von 1 000 000 Da ultrafiltriert, wobei ein Modul der Firma Millipore verwendet wurde. Das dabei entstandene Permeat (8,5 L) wurde mit 100 ml NaOH auf pH 6,3 gebracht und die Trübung wurde wiederum abzentrifugiert. Das Permeat wurde im Anschluß nach herkömmlicher Methode bei 0,22 µm sterilfiltriert. Es mußten keine Vorfilter verwendet werden. Das Produkt war leicht sterilfiltrierbar. Im Anschluß wurde eine Analyse erstellt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt.

Vergleichsbeispiel 4

20 L entfettete Kolostralmilch wurden ohne Vorbehandlung direkt bei einer Ausschlußmolekularmasse von 1 000 000 Da ultrafiltriert, wobei ein Modul der Firma Millipore verwendet wurde. Es wurden 10 L Permeat gewonnen. Diese wurden im Anschluß nach herkömmlicher Methode bei 0,22 µm sterilfiltriert. Es mußten keine Vorfilter verwendet werden. Das Produkt war leicht sterilfiltrierbar. Im Anschluß wurde eine Analyse erstellt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt.

Bei dem Beispiel 2 und den Vergleichsbeispielen wurden nur die IGF-1- und die TGF-β-Konzentrationen und das Immunglobulin G bestimmt, die folgende Werte enthielten:

Tabelle 2

	IGF-1 (ng/ml)	TGF- β (ng/ml)	IgG (mg/100 ml)
Beispiel 2	371	30	87
Vergleichs- beispiel 1	81	Spuren	43
Vergleichs- beispiel 2	48	nicht nachweisbar	25
Vergleichs- beispiel 3	63	nicht nachweisbar	35
Vergleichs- beispiel 4	23	nicht nachweisbar	15

Aus diesen Ergebnissen ergab sich eindeutig, daß eine pH-Absenkung mit anschließender Ultrafiltration, ohne daß der pH-Wert vor der Ultrafiltration wieder angehoben wird bessere Ergebnisse zeigt, als z.B. eine Ultrafiltration ohne pH-Absenkung. Es ergab sich ferner, daß eine pH-Absenkung auf ca. 4,5 ebenfalls kein zufriedenstellendes Ergebnis bringt, da sowohl bei pH 4,5 nicht alle Proteine in Lösung gehen, als auch bei der Entfernung des geronnenen Kaseins viele wertvolle Proteine mitgerissen werden. Weiterhin spielt die Temperatur ebenfalls eine wichtige Rolle, da eine Erhöhung der Temperatur eine Ultrafiltration nicht möglich macht, da das Kolostrum dabei verdickt.

Lediglich die in Beispiel 1 und 2 angegebenen Verfahren zeigten zufriedenstellende Ergebnisse.

Vergleichsbeispiel 5

Zum weiteren Vergleich mit einem Produkt gemäß der vorliegenden Erfindung wurde von denselben Ausgangsmengen an Rohkolostrum wie in Beispiel 1 ausgegangen und wie oben beschrieben entfettet, das entfettete Rohkolostrum wurde dann jedoch auf einen pH-Wert von ca. 4,5 eingestellt und über einen Mikrofilter mit einer Porengröße von ca. 5

18.09.97

µm abgetrennt. Das erhaltene Molkefiltrat wurde dann mittels Zugabe von Natriumhydroxid auf einen pH-Wert von ca. 7 eingestellt und anschließend steril filtriert.

- 5 Die Analyse eines derartigen Kolostralmilchproduktes gemäß dem Stand der Technik ist in Tabelle 3 gezeigt.

10 Ein Vergleich der Wachstumsfaktorenfraktion zeigt einen etwa um 100% niedrigeren Gehalt an IGF-1 und nicht meßbare Werte an IGF-2 und TGF-β. Das erfindungsgemäße Kolostralmilchprodukt hat somit einen signifikant höheren Gehalt an den für die günstigen pharmakologischen und vitalen Wirkungen erforderlichen Wachstumsfaktoren und weist ferner einen deutlich höheren Immunglobulingehalt auf.

15

Vergleichsbeispiel 5

Tabelle 3

Energiegehalt	80,0	kJ/100g
pH	6,55	
Osmolarität	418,0	mOsm/kg
Gesamtprotein	0,43	g/100 ml
Trockensubstanz	5,24	g/100 ml
Asche	0,82	g/100 ml
Laktose	<0,5	g/100 ml
Glukose	1,91	g/100 ml
Gesamtkohlenhydrat	4,0	g/100 l
Fett	<0,02	g/100 ml
IgG	0,039	g/100 ml

VITAMINE

Thiamin (Vit. B1)	40,0	µg/100 ml
Riboflavin (Vit. B2)	180,0	µg/100 ml
Pyridoxin (Vit. B6)	12,0	µg/100 ml
Cobalamin (Vit. B12)	0,041	µg/100 ml

18.09.97

Folsäure	4,2	µg/100 ml
Nicotinamid	83,0	µg/100 ml
Panthotensäure	300,0	µg/100 ml

IONEN

Natrium (Na)	1498,9	mg/l
Kalium (K)	1599,2	mg/l
Kalzium (Ca)	280,15	mg/l
Magnesium (Mg)	109,88	mg/l
Eisen (Fe)	<0,22	mg/l
Kupfer (Cu)	<0,05	mg/l
Mangan (Mn)	<0,05	mg/l
Zink (Zn)	<0,05	mg/l
Chrom (Cr)	<0,01	mg/l
Phosphor (P)	480,0	mg/l
Selen (Se)	0,002	mg/l

ORGANISCHE MOLEKÜLE

Kreatinin	34,4	mg/l
Kreatin	127,0	mg/l

FREIE AMINOSÄUREN

Arginin	5,6	mg/l
Tryptophan	<6,1	mg/l
Cystin	<0,7	mg/l
Methionin	1,0	mg/l
Phosphoserin	9,06	mg/l
Taurin	115,0	mg/l
Phosphoethanolamin	27,37	mg/l
Äsparaginsäure	2,66	mg/l
Threonin	3,1	mg/l
Serin	5,04	mg/l
Glutaminsäure	37,0	mg/l

18.09.97

Glutamin	7,31	mg/l
Prolin	7,37	mg/l
Glycin	4,85	mg/l
Alanin	6,6	mg/l
Citrullin	1,05	mg/l
Valin	11,13	mg/l
Isoleucin	4,85	mg/l
Leucin	9,44	mg/l
Tyrosin	3,26	mg/l
Phenylalanin	4,95	mg/l
β -Alanin	<0,27	mg/l
β -Aminoisobuttersäure	1,03	mg/l
Ornithin	0,53	mg/l
Lysin	7,99	mg/l
Histidin	1,4	mg/l

NATÜRLICHE WACHSTUMS- FAKTOREN

IGF-1 (Somatomedin C)	70,0	ng/ml
IGF-2	nicht erfaßbar	
TGF- β	nicht erfaßbar	

Beispiel 3

- 5 Das Kolostralmilchprodukt gemäß Beispiel 1 wird nach bekannten
Verfahren in Liposomen eingeschlossen und in eine Cremegrundlage (im
Beispielsfalle Soja-Öl, Tegomuls, Vitamin E + A, Cholesterol, HSA,
Contrax, Carotin DF + HF, Orangenblüten-Öl, Melissen-Öl, Mandarinen-
10 Öl, Neroli-Öl und Aqua dest. mit einem Liposomengehalt von 0,1 ml/g
(10%)) eingebracht.

18.09.97

Eine derartige Liposomencreme wurde verwendet, um ihre Einwirkungen auf die Wundheilung und auf neurodermitische Ekzeme zu untersuchen.

5 Wie bereits eingangs beschrieben, zeigte sich eine signifikante
Besserung des gesamten dermatologischen Erscheinungsbildes der
Neurodermitis in einer placebokontrollierten Cross-over-Studie, wobei in
der Versuchsgruppe 20 Probanden teilnahmen und in der Kontrollgruppe
15 Probanden teilnahmen.

10 Somit steht mit der vorliegenden Erfindung erstmals ein Produkt
zu Verfügung, mit dem es möglich ist, die wichtigsten Bestandteile der
Kolostralmilch nahezu quantitativ in ein Kolostralmilchprodukt zu
überführen, welches dann hohe Gehalte an Wachstumsfaktoren und
15 Immunglobulinen aufweist.

Selbstverständlich ist es möglich, gezielte Fraktionen, bei-
spielsweise immunglobulinangereicherte Fraktionen und/oder
Wachstumsfaktorfraktionen zu erhalten, die dann gegebenenfalls separat
20 entweder oral appliziert werden können oder jedoch in Liposomen
eingeschlossen werden können und dann in Form von Cremes, Pasten
oder Salben oder Emulsionen auf die Haut aufgetragen werden können.

Erreicht wird eine derartige Fraktionierung des erfindungsgemäßen
25 Kolostralmilchproduktes durch weitere Ultrafiltrationen mit definierten
Ausschlußmolekularmassen von 300 kDa und/oder 150 kDa und/oder
100 kDa und/oder 50 kDa und/oder 30 kDa und/oder 20 kDa und/oder
10 kDa und/oder 5 kDa und/oder 1 kDa und/oder 0,5 kDa.

30 Weiterhin kann es vorteilhaft sein, den pH vor einer weiteren
Fraktionierung wieder anzuheben, wenn man z.B. eine Entsalzung bei 1
kDa oder 0,5 kDa vornimmt, um die Moleküle wieder so groß zu
machen, daß sie nicht mit durch den Filter gehen. Ob eine pH-Anhebung
durchgeführt werden sollte oder nicht, hängt also weitgehend davon ab,
35 was man mit weiteren Fraktionierungen erreichen will.

18.09.97²⁰

Welche Ausschlußmolekularmasse der Fachmann wählt, hängt ebenfalls davon ab, welche weiteren Fraktionen er aus dem erfindungsgemäßen Kolostralmilchprodukt erhalten möchte.

18.09.97

Charlotte Adler

296 23 125.8

Michael Achenbach

A 3829 - Cs/ho

Schutzansprüche

1. Kolostralmilchprodukt,
dadurch g e k e n n z e i c h n e t ,
daß es wenigstens weitgehend entkaseiniert und entfettetes Rohkolostrum derart angesäuert ist, daß Kasein in Lösung bleibt, und daß das Produkt mit einer Ausschlußmolekularmasse von ca. 10^6 Da ultrafiltriert ist.
2. Kolostralmilchprodukt nach Anspruch 1,
dadurch g e k e n n z e i c h n e t ,
daß das Produkt ultrafiltriert in unterschiedliche Molekularmassenbereiche fraktioniert ist.
3. Kolostralmilchprodukt nach einem der Ansprüche 1 oder 2,
dadurch g e k e n n z e i c h n e t ,
daß der pH-Wert auf den pH-Wert des Rohkolostrums, insbesondere auf einen pH-Wert von ca. 3,0 bis 6,9, vorzugsweise ca. 4,0 bis 5,5, besonders bevorzugt auf ca. 4,6 eingestellt ist.
4. Kolostralmilchprodukt nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch g e k e n n z e i c h n e t ,
daß das Mittel zum Ansäuern und/oder zur pH-Einstellung aus

19.09.97

3

zugt ca. 80 bis 95 %, insbesondere bevorzugt wenigstens ca. 90 %
der im Rohkolostrum vorhandenen Wachstumsfaktoren enthält.

11. Kolostralmilchprodukt nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch g e k e n n z e i c h n e t ,
daß es bovinen oder equinen Ursprungs ist.
12. Kolostralmilchprodukt nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch g e k e n n z e i c h n e t ,
daß es in flüssiger, fester, pastöser oder in mikroverkapselter Form,
insbesondere in Liposomen eingeschlossen vorliegt.
13. Kolostralmilchprodukt nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch g e k e n n z e i c h n e t ,
daß es die Form eines Getränks besitzt.
14. Kolostralmilchprodukt nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch g e k e n n z e i c h n e t ,
daß es als Arzneimittel, Nahrungsergänzungsmittel, Getränke oder
Kosmetika ausgebildet ist.
15. Kolostralmilchprodukt nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch g e k e n n z e i c h n e t ,
daß es als Zusatz für Arzneimittel, Nahrungsergänzungsmittel, Ge-
tränke oder Kosmetika ausgebildet ist.

18.09.97

4

16. Kolostralmilchprodukt nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch g e k e n n z e i c h n e t ,
daß es als Bestandteil Babynahrung, diätetischer Nahrung, klini-
scher Nahrung, insbesondere Sondennahrung zugesetzt ist.